

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of
The original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(54) LIGHT SHIELDING CAPSULE PHARMACEUTICAL

(11) 1-157911 (A) (43) 21.6.1989 JP
 (21) Appl. No. 62-314430 (22) 11.12.1987
 (71) FUSO YAKUHI KOGYO K.K. (72) GUNZO UNO(2)
 (51) Int. Cl¹. A61K9/48, A61K9/50

PURPOSE: To obtain a light-shielding capsule pharmaceutical, having high light shielding effects and capable of preventing a change in a contained drug with time, by enclosing a light nontransmitting inorganic substance in microcapsules containing an alkaline earth metal carbonate or silicate as an outer wall material and dispersing the resultant microcapsules in drug shells.

CONSTITUTION: The aimed substance obtained by enclosing a light nontransmitting substance (e.g., red iron oxide) in microcapsules containing at least one of an alkaline earth metal carbonate or silicate as an outer shell material, dispersing the resultant microcapsules in gelatin drug shells of a capsule pharmaceutical and preparing soft capsules by a conventional method. The content of the red iron oxide based on the drug shells is 0.01~20wt.%, preferably 0.1~10wt.%. The direct contact of the light nontransmitting material with the drug in the capsules can be prevented.

(X)

D1

(54) OSTEOGENESIS PROMOTER

(11) 1-157912 (A) (43) 21.6.1989 (19) JP
 (21) Appl. No. 62-313975 (22) 14.12.1987
 (71) NIPPON OIL & FATS CO LTD (72) HIDEHIKO HIBINO(1)
 (51) Int. Cl¹. A61K31/20//C07C57/12

PURPOSE: To obtain an osteogenesis promoter, containing the whole-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid as an active ingredient and capable of activating osteoblasts and promoting osteogenetic activity.

CONSTITUTION: The aimed substance obtained by containing whole-cis-5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid which is one kind of fatty acid present as a minor constituent ingredient in cell membranes as an active ingredient and preparing a pharmaceutical by a conventional method. The promoter can be prepared in the form of an internal medicine, such as capsule-like fat emulsion, or intravenous injection drug, such as drip or tube feeding nutritious agent. The dose thereof is 1~100mg/kg per day. The promoter is also usable as an application drug for promoting bone metabolism in correcting rows of teeth and capable of directly acting on osteoblasts and promoting calcification of calcium and useful for treating osteoporosis, protecting and strengthening bones.

(54) PLACENTAL EXTRACT CONTAINING GLUTATHIONE PEROXIDASE IN HIGH CONCENTRATION

(11) 1-157914 (A) (43) 21.6.1989 (19) JP
 (21) Appl. No. 62-318263 (22) 15.12.1987
 (71) TAIYO KAGAKU CO LTD (72) AKIO KAWASAKI(3)
 (51) Int. Cl¹. A61K35/50, A61K37/50

PURPOSE: To obtain a placental extract, containing a glutathione peroxidase in a high concentration, useful as a raw material for preparing a pharmaceutical of a drug for external use, etc., and having remarkable inhibitory effects on formation of peroxy lipids in the skin by irradiation with ultraviolet rays and decomposing effects on formed peroxy lipids.

CONSTITUTION: A placental extract obtained by containing a glutathione peroxidase (hereinafter abbreviated to GSH-Px) in a high concentration. The GSH-Px is an enzyme, containing selenium, having 75000~100000 molecular weight, mainly present in large amounts in mammalian liver, heart, lung and blood and capable of catalyzing reaction utilizing glutathione (hereinafter abbreviated to GSH) as a hydrogen donor. That is the GSH-Px had action of decomposing H₂O₂ and hydroperoxides in the presence of the GSH. The above-mentioned placental extract contains the GSH-Px in ≥ 1.0 units/m^l concentration and alkaline phosphatase in ≥ 100 King-Armstrong units.

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平1-157911

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 9/48
9/50

識別記号

庁内整理番号

E-7417-4C
C-7417-4C
G-7417-4C

⑭ 公開 平成1年(1989)6月21日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)

⑮ 発明の名称 遮光性カプセル製剤

⑯ 特 願 昭62-314430

⑰ 出 願 昭62(1987)12月11日

⑱ 発 明 者 宇 野 軍 三 大阪府大東市平野屋新町4番1号 扶桑薬品工業株式会社
大東工場内

⑲ 発 明 者 荒 木 信 雄 大阪府大東市平野屋新町4番1号 扶桑薬品工業株式会社
大東工場内

⑳ 発 明 者 杉 岡 清 大阪府大東市平野屋新町4番1号 扶桑薬品工業株式会社
大東工場内

㉑ 出 願 人 扶桑薬品工業株式会社 大阪府大阪市東区道修町2丁目50番地

㉒ 代 理 人 弁理士 青 山 葆 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

遮光性カプセル製剤

2. 特許請求の範囲

(1)アルカリ土類金属の炭酸塩もしくはアルカリ土類金属のケイ酸塩の少なくとも1種を外壁物質としたマイクロカプセル中に、不透光性無機物質を内包してなるマイクロカプセル化不透光性無機物質を剤皮中に分散させ、上記不透光性無機物質とカプセル内の薬剤との直接接触を防止した、遮光性カプセル製剤。

(2)不透光性無機物質がベンガラである特許請求の範囲第1項記載の遮光性カプセル製剤。

(3)マイクロカプセル化不透光性無機物質の含量がカプセル製剤の剤皮全重量に対する上記不透光性無機物質の量に換算して0.1~10重量%である特許請求の範囲第1または2項記載の遮光性カプセル製剤。

(4)外壁物質がケイ酸カルシウムまたは炭酸カルシウムである特許請求の範囲第1項記載の遮光

性カプセル製剤。

(5)カプセル製剤が軟カプセル剤である特許請求の範囲第1項記載の遮光性カプセル製剤。

(6)カプセル剤皮がゼラチンを主成分とする特許請求の範囲第5項記載の遮光性カプセル製剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は、剤皮に遮光性マイクロカプセルを含ませたカプセル製剤に関するものである。

[従来の技術および問題点]

例えば医薬のような活性成分をカプセル剤皮で包んでなるカプセル製剤は、従来から、誤用防止、活性成分の光分解防止のため、剤皮に着色用物質を混入することが多い。また遮光を必要とするビタミン(特にD₂)等のカプセル製剤では、光を遮断してカプセル製剤中の医薬の分解を防止するために不透光性物質を剤皮中に内包させている。このような不透光性物質は、実際の治療時に患者個々の疾患、年齢、症状等の条件に応じて種々の含量の異なる製剤を使い分ける目的で、外観による

製剤の含量識別のためにも利用される。

軟カプセル製剤は、活性物質または活性物質に適当な賦形剤等を加えたものをグリセリンまたはソルビトール等で塑性を増したゼラチン剤皮で被包して製造されるが、生理活性が特に強い薬剤(例えばビタミンD、特にD₃)を製剤化する際には、極めて微量の薬剤が均一に充填されなければならず、そのため、例えば油性基剤等の液状物質中に薬剤を分散させて軟カプセル製剤とする措置が不可欠となる。このような軟カプセル製剤に前述した識別、光分解防止の目的で着色するために、剤皮に合成タール系色素を含ませることが試みられた。しかしながら、合成タール系色素は近年、安全性に疑問が持たれつつあり、人体への投与を目的とする医薬品への使用は好ましいとはいえない。

そこで合成タール系色素に代わる着色剤として、視覚的に良好な色調を有する上に優れた遮光効果を持ち、また生物学的にも安全なベンガラや酸化チタン等の金属酸化物の使用が提案されている(特公昭57-4345号)。ところが、ベンガラを

ものは遮光の目的を達し得ると共にベンガラの酸化作用をも遮断し得ることを見出した。

[発明の構成]

この発明は、アルカリ土類金属の炭酸塩もしくはアルカリ土類金属のケイ酸塩の少なくとも1種を外壁物質としたマイクロカプセル中に、不透光性無機物質を内包してなるマイクロカプセル化不透光性無機物質を剤皮中に分散させ、上記不透光性無機物質とカプセル内の薬剤との直接接触を防止した、遮光性カプセル製剤を提供するものである。

この発明で用いる不透光性無機物質とは、少なくとも紫外線(100~3800オングストローム)および/または可視部(3800~7800オングストローム)の光線の透過を防げる物質である。ここで透過を防げるとは、例えば厚さ2mmのカプセル殻材料の透過率が30%以下、好ましくは10%以下であることを意味する。好ましいのは2900~4500オングストローム(最適には約3100オングストローム)の紫外線の透過

軟カプセル剤皮中に分散させると、活性成分が軟カプセル剤皮中でベンガラと直接接触するためベンガラの持つ酸化作用により不安定化し、熱などの影響を受け容易に失活する。このためベンガラをマイクロカプセル中に内包した上で軟カプセル剤皮中に分散させ内容薬剤との接触を断つという方法が考えられるが、通常のマイクロカプセルの外壁物質は水溶性のゼラチン等が使用される場合が多いので、加熱し成形する工程でマイクロカプセル外壁と剤皮が溶け合っマイクロカプセルの構造が破壊されることが判明した。

[問題点を解決するための手段]

本発明者らは光および遮光性無機物質の酸化作用から内容薬剤を保護し経時的に安定な軟カプセル製剤を得ようとして鋭意研究を重ねた結果、アルカリ土類金属の炭酸塩もしくはアルカリ土類金属のケイ酸塩の少なくとも1種を外壁物質としたマイクロカプセル内にベンガラを内包させたマイクロカプセルをカプセル剤のゼラチン剤皮中に均一に分散させ得ること、および、このようにした

を防げる物質である。この物質は、光に弱い内容薬剤を保護し変質を防ぐこと、および色彩および色調の相違によって内容薬剤の種類および含量の識別を可能とし誤用を防ぐことを目的とするものである。勿論、この物質は生物学的に安全であり、光や熱に対して安定であることを要し、濃度の調節および2種以上の配合により自在に色調を調節でき得る物質であることが望ましい。具体的には、ベンガラ(三二酸化鉄)、食用赤色3号アルミニウムレーキ、食用黄色5号アルミニウムレーキ、食用緑色3号アルミニウムレーキ、食用青色2号アルミニウムレーキ、銅クロロフィリンナトリウム等であり、特にベンガラが望ましい。特に、ベンガラは三二酸化鉄を主成分とする微粉末であるから生物学的な安全性が高く、充分な遮光効果と熱に対する優れた安定性を持ち、黄色~赤色または赤褐色系統の視覚的に極めて良好な感覚を与える色調を呈する。またベンガラを内包したマイクロカプセルの添加量、あるいは用いるベンガラのグレード、体質顔料との混合等により自在に色調を

調節できるため、色彩・色調の差により活性成分の含量も容易に把握でき、医薬品として用いるのに好適である。

この発明に用いるベンガラは、純度等の異なる各種市販品を用いることができるが、特に三二酸化鉄の含量が98%以上のものを使用することが望ましく、さらに製剤中におけるベンガラの含量は剤皮に対する重量で0.01~20重量%(好ましくは0.1~10重量%)であるのが望ましい。

この発明で用いるマイクロカプセルとは、芯物質を外壁物質で被覆した粒径0.2~20 μ m(好ましくは0.5~10 μ m、最適には1~5 μ m)の微小球体を意味する。本発明で用いるマイクロカプセルは、外壁物質にアルカリ土類金属の炭酸塩もしくはアルカリ土類金属のケイ酸塩を使用し、芯物質にベンガラ等の不透光性無機物質を用いたものであり、これは公知方法により製造される。

すなわち、アルカリ金属のケイ酸塩または炭酸塩を含む水溶液に所定粒径の上記無機化合物の水

しては、好ましくはHLBが3.5~6.0の範囲にある非イオン性界面活性剤が使用でき、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタントリオレート等が代表的なものとして例示される。これ等乳化剤は、有機溶媒に対し通常5重量%以下、好ましくは0.01~3重量%程度使用するのが良い。

別法として、アルカリ金属のケイ酸塩または炭酸塩とアルカリ土類金属のハロゲン化物または硝酸塩から上記のようにして、顔料を含まない微小球状の中空体を製造し、これを10⁻³トール以上の高真空下に1時間以上置いて、中空体内の空気を排気した後、アルカリ金属およびアルカリ金属の硫酸塩、硝酸塩およびハロゲン化物から選ばれた水溶性無機化合物の水溶液を加え、12時間以上放置して、中空体内の中空部分に溶液を充填させる。これを洗浄後、上記溶液との反応によって水不溶性沈殿を形成し得る化合物の水溶液中に上記中空体を加え、攪拌下に15~30分間混合し、

溶液と反応しない顔料の粉末を懸濁させる。次いで、水に対する溶解度が5%以下の有機溶媒を混合してW/O型乳濁液とした後、アルカリ土類金属のハロゲン化物の水溶液を上記W/O型乳濁液と混合する。こうして、顔料を内包する球状のマイクロカプセルが得られる。水に対する溶解度が5%以下の有機溶媒としては、ヘキサン、デカン、ヘキサデカン等の脂肪族飽和炭化水素;ヘキセン、ジメチルブタジエン、ヘプテン等の脂肪族不飽和炭化水素;ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素;シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロノナン等の脂環式炭化水素等が例示され、これ等は単独または2種以上併用して使用される。また、これ等有機溶媒には、通常約10重量%までのアルコール類等が混在していても差し支えない。有機溶媒の使用量は、得られる乳濁液がW/O型となる限り特に限定されないが、通常乳濁液の50重量%以上が良い。乳濁方法は、攪拌法、振とう法等の常法によることができ、乳化に際しては、公知の乳化剤を添加することが出来る。乳化剤と

12時間以上放置する。こうして中空体内に水不溶性沈殿が生成する。次いで、この沈殿を内包する球状多孔質無機中空体を熱処理および/または酸化処理および/または還元処理することにより、無機顔料を内包するマイクロカプセルが得られる。

本発明のマイクロカプセルは、外壁物質にアルカリ土類金属の炭酸塩もしくはアルカリ土類金属のケイ酸塩を使用したため、不透光性無機物質が直接内容薬剤と接触するのを防ぎ、不透光性無機物質による酸化を防止する。特に軟カプセル製剤においては、内容薬剤が通常液体または油状物であるため、マイクロカプセルを用いない場合には硬カプセル製剤に比べてカプセル剤皮内の不透光性無機物質と内容薬剤が接触する可能性が高くなるので、このような接触を防止し得る本発明のカプセル製剤はより有用性が高いものである。

この発明で用いるアルカリ土類金属の炭酸塩としては、炭酸ベリリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、炭酸バリウム、および炭酸マグネシウムカルシウムが含まれ、特に炭酸カルシウム

が好ましい。

この発明で用いるアルカリ土類金属のケイ酸塩としては、ケイ酸ベリリウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸バリウム、およびケイ酸マグネシウムカルシウムが含まれ、特にケイ酸カルシウムが好ましい。

また、剤皮基剤には通常のゼラチンおよびグリセリンを使用してよく、更に軟カプセル製剤皮中に通常添加しうる防腐剤、防黴剤、可塑剤、抗酸化剤または酸化チタン等の他色顔料もしくは体質顔料も適宜使用することができる。この製剤は常法により軟カプセル化される。

この発明のカプセル製剤に含ませる内容薬剤としては、カプセル製剤として投与し得る活性成分であれば特に限定されないが、特にこの発明で用いるに適するのは、光によって変質しやすく、また酸化されやすい薬剤である。具体的には、 1α -ヒドロキシビタミンD₃、 $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンD₃、 21 -ノル- 20 -オキサー- $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンD₃、 22 -オ

液にカプセル形状の金型を浸漬後、乾燥して金型上に形成された殻をはがすことにより製造する。

この発明は、カプセル中の不透光性無機物質を、カプセル剤皮と相互作用がなく、生物学的に安全で光、熱および酸化に対し経時的に安定なマイクロカプセルに入れ、その外壁物質をアルカリ土類金属の炭酸塩もしくはアルカリ土類金属のケイ酸塩の少なくとも1種にしたことによって不透光性無機物質が内容薬剤と直接接触することを避け得た点で優れている。

[実施例]

以下に本発明の実施例を挙げて詳述するが、本発明はこれによって限定されるものではない。

実施例1

(マイクロカプセルの製造)

ケイ酸ナトリウム(濃度 $170\text{g}/\ell$) 100cc およびポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート(濃度 $20\text{g}/\ell$) 200cc の混合物をはげしく振とうし乳濁させる。得られた乳濁液を塩化カルシウム($111\text{g}/\ell$)と塩化マグネ

キサー- $1\alpha,25$ -ジヒドロキシビタミンD₃などの活性型ビタミンD₃類、その他のビタミンD₃、ビタミンA油、肝油などのビタミンA剤、チアミンテトラヒドロフルフリルジスルフィド、ビスベンチアミンなどのビタミンB₁剤、リン酸リボフラビンナトリウムなどのビタミンB₂剤、塩化ビリドキシンなどのビタミンB₆剤、アスコルビン酸などのビタミンC剤、シアノコバラミンなどのビタミンB₁₂剤、トコフェロールなどのビタミンE剤、メナテトレノン、メナジオンなどのビタミンK剤等が含まれる。

この発明のカプセル製剤は、常法により製造される。すなわち、軟カプセル製剤の場合、グリセリンとマイクロカプセルを含むゼラチン溶液を展延してゼラチンシートを作り、2枚のシート間に薬剤が挟まれるように、平板またはローラー状の金型(適宜加熱)で打抜き、乾燥する。硬カプセル剤の場合は、予じめ製造したマイクロカプセル含有カプセル殻中に薬剤(粉末・顆粒)を充填する。殻は、例えばマイクロカプセルを含むゼラチン溶

シウム($95\text{g}/\ell$)の混液 100cc に攪拌しながら加えた後、1時間放置し、濾過、洗浄してから乾燥させ、粒径 $3\sim5\mu$ の多孔性の中空微粒小球を得た。

上で製造した多孔質中空シリカ球体 100g を容器にとり、 10^{-3} トールの減圧下に1時間排気した後、減圧下に硫酸鉄(II)飽和水溶液 300g を加え、上記シリカ球体の中空部に該水溶液を浸透させ、常圧下に更に24時間放置し、濾別し、水洗した。次いで該シリカ球体を $1.5\text{mol}/\ell$ の炭酸水素ナトリウム水溶液 1200ml と混合し、30分間攪拌した後、24時間放置し、濾過し、水洗し、メタノールで洗浄し、 110°C で24時間乾燥した。次いで該シリカ球体を 500°C で20時間熱処理することにより、赤色の α -酸化鉄を内包するシリカ球体を得られた。酸化鉄含有量は25重量%であった。

(軟カプセル製剤の製造)

1α -ヒドロキシビタミンD₃ 1.0mg を蜜素ガス気流下で脂肪油 400g に溶解し、油性溶液

とする。ゼラチンおよびグリセリンから成る軟カプセル剤皮基剤中に上で製造したベンガラ内包マイクロカプセルを剤皮基剤に対するベンガラの含量で3重量%になるように均一に分散させて剤皮を製造し、常法により2枚の剤皮シート間に薬液を入れて加熱圧着形成し、1カプセル当たり、1 α -ヒドロキシビタミンD₃が0.5 μ gを含有するように軟カプセル剤を製造した。

実施例2

着色剤を食用赤色3号アルミニウムレーキに代える以外は、実施例1と同様の方法で軟カプセル剤を製造した。

実施例3

着色剤を食用黄色5号アルミニウムレーキに代える以外は、実施例1と同様の方法で軟カプセル剤を製造した。

実施例4

着色剤を食用緑色3号アルミニウムレーキに代える以外は、実施例1と同様の方法で軟カプセル剤を製造した。

第1表

着色剤・不透光化剤\保存期間	残存率(%)		
	10日	20日	30日
無添加(対照)	91	78	68
1 α -ヒドロキシビタミンD ₃ とベンガラ	99	98	97

試験例2

内容薬剤が1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃1.0mgである以外は、試験例1と同様の手順で軟カプセル剤の残存率(%)を調べた。結果を第2表に示した。

第2表

着色剤・不透光化剤\保存期間	残存率(%)		
	10日	20日	30日
無添加(対照)	91	81	70
1 α -ヒドロキシビタミンD ₃ とベンガラ	99	97	97

試験例3

試験例1で用いた軟カプセル剤とマイクロカプセル化されていないベンガラを剤皮重量に対し

実施例5

着色剤を食用青色2号アルミニウムレーキに代える以外は、実施例1と同様の方法で軟カプセル剤を製造した。

実施例6

着色剤を食用銅クロロフィリンナトリウムに代える以外は、実施例1と同様の方法で軟カプセル剤を製造した。

試験例1

不透光性軟カプセル剤を室内蛍光灯1000Lux下に置き、1 α -ヒドロキシビタミンD₃量の経時変化を測定した。試験開始時を100%とした時の1 α -ヒドロキシビタミンD₃の残存率(%)調べた。結果を第1表に示した。対照として着色剤または不透光化剤を用いない軟カプセル剤を使用した。

て3重量%含有した剤皮からなる1 α -ヒドロキシビタミンD₃の軟カプセル剤を用い、温度60℃、遮光条件下で内容薬剤の経時変化を測定した。結果を第3表に示した。

第3表

着色剤・不透光化剤\保存期間	残存率(%)		
	10日	20日	30日
無添加(対照)	92	85	80
1 α -ヒドロキシビタミンD ₃ とベンガラ	99	98	97

試験例4

内容薬剤が1 α ,25-ジヒドロキシビタミンD₃である軟カプセル剤を用いる以外は、試験例3と同様の方法で内容薬剤の経時変化を測定した。結果を第4表に示した。

第 4 表

着色剤・不透光化剤\保存期間	残存率(%)		
	10日	20日	30日
非マイクロ化ベンガラ	91	84	79
マイクロ化ベンガラ	98	97	96

以上記載したように本発明の軟カプセル製剤は、遮光効果が高く、また温度変化に対しても内容薬剤の活性低下を防止し得るものである。

特許出願人 扶桑薬品工業株式会社

代理人 弁理士 青山 稔 ほか 1 名